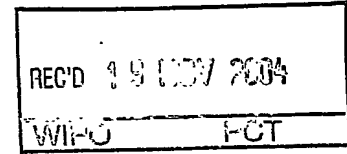




**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**



Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03292145.4

Best Available Copy

**DOCUMENT DE
PRIORITÉ**

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA RÈGLE
17.1. a) OU b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.



C. v.d. Aa-Jansen



Anmeldung Nr.:
Application no.: 03292145.4
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 01.09.03
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Les Laboratoires Servier
12, Place de La Défense
92415 Courbevoie Cedex
FRANCE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Nouveau procédé de synthèse des esters de la N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine
et application à la synthèse du perindopril

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

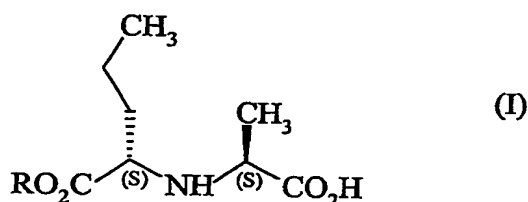
C07C227/00

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL
PT RO SE SI SK TR LI

La présente invention concerne un procédé de synthèse des esters de la N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine, et leur application à la synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

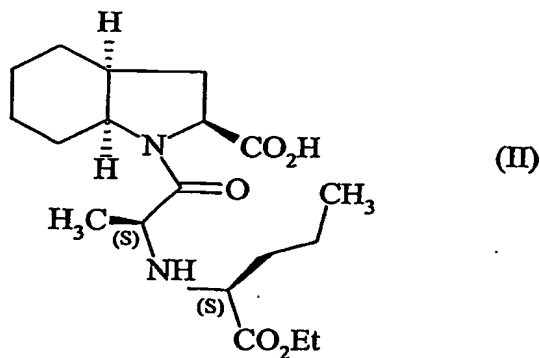
Plus spécifiquement, la présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse des dérivés de formule (I) :



dans laquelle R représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base minéral(e) ou organique.

Les composés de formule (I) obtenus selon le procédé de l'invention sont utiles dans la synthèse du perindopril de formule (II) :



ainsi que dans celle de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Le perindopril, ainsi que ses sels, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide

angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

- 5 Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

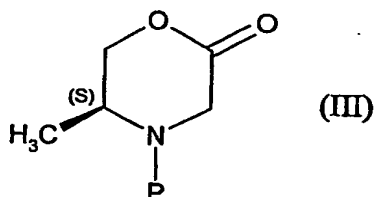
10 Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir accéder à l'intermédiaire de formule (I) avec un procédé de synthèse performant, permettant notamment l'obtention sélective du diastéréoisomère (S,S) avec un bon rendement et une excellente pureté, mais également facilement transposable à l'échelle industrielle.

Quelques méthodes de préparation des composés de formule (I) sont déjà connues.

- 15 - Le journal Tet. Lett. 1982, 23 (16), 1677-80 décrit l'obtention d'un dérivé de formule (I) (R = éthyle) par réaction dans l'éthanol du 2-oxovalérate d'éthyle avec l'ester tert-butylique de l'alanine en présence de cyanoborohydrure de sodium.
- Le brevet EP 0 309 324 décrit l'accès à un composé de formule (I) (R = éthyle) par réaction dans le diméthylformamide de l'ester benzylique de l'alanine avec l' α -bromovalérate d'éthyle en présence de triéthylamine.
- 20 - Les brevets EP 0 308 340 et EP 0 308 341 décrivent l'accès à un composé de formule (I) (R = éthyle) par réaction dans l'eau du chlorhydrate de norvalinate d'éthyle avec l'acide pyruvique en présence d'hydrogène, de charbon palladié et de soude.

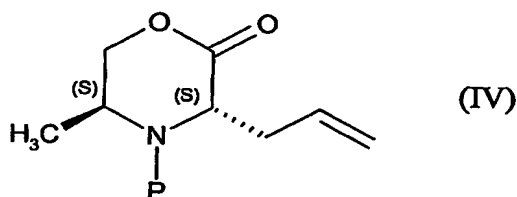
La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse industrielle des dérivés de formule (I).

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on met en réaction une morpholinone de formule (III) :



5 dans laquelle P représente un groupement protecteur de la fonction amino,

- soit avec le bromure ou le triflate d'allyle, en présence d'une base, pour conduire au composé de formule (IV), de configuration (3S, 5S) :

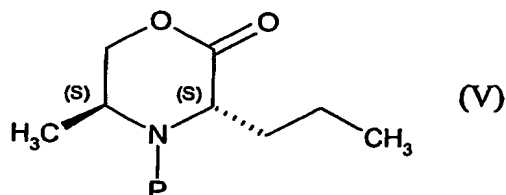


dans laquelle P est tel que défini précédemment,

10 que l'on hydrogène en présence de palladium sur charbon,

- soit avec l'iodopropane,

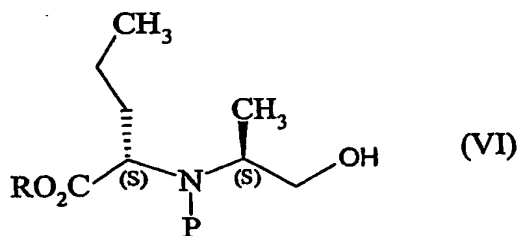
pour conduire au composé de formule (V), de configuration (3S, 5S) :



dans laquelle P est tel que défini précédemment,

15 que l'on soumet à l'action de LiOH, puis à l'action d'un réactif d'estérification,

pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle R et P sont tels que définis précédemment,

que l'on met en réaction avec un agent oxydant, pour conduire, après déprotection de la fonction amino, au composé de formule (I).

Parmi les groupements protecteurs de la fonction amino utilisables dans la présente invention, on peut citer à titre non limitatif les groupements tert-butyloxycarbonyl et benzyloxycarbonyl. Le groupement P préféré est le groupement tert-butyloxycarbonyl.

Parmi les bases utilisables pour la réaction entre le composé de formule (III) et le bromure ou le triflate d'allyle, on peut citer à titre non limitatif le diisopropylamidure de lithium (LDA), le bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (NaHMDS) et le tert-butanolate de potassium.

Parmi les réactifs d'estérification utilisables pour la formation du composé de formule (VI), on peut citer à titre préférentiel les composés de formule (VII) :



dans laquelle R est tel que défini dans la formule (I), et X représente un groupement triflate, tosylate ou mésylate ou un atome d'halogène, préférentiellement l'iode.

Lorsqu'on souhaite accéder aux composés de formule (I) pour lesquels R représente un groupement méthyle, le réactif d'estérification peut également être le diazométhane.

Parmi les agents oxydants utilisables pour la réaction d'oxydation du composé de formule (VI), on peut citer à titre non limitatif NaIO_4 en présence de RuCl_3 .

L'oxydation peut également être effectuée en deux étapes, en transformant dans un premier temps le composé de formule (VI) en aldéhyde correspondant, par exemple dans des conditions de Swern, puis en oxydant l'aldéhyde en acide carboxylique correspondant, par exemple par KMnO_4 .

- 5 Les composés de formule (V) et (VI) sont des produits nouveaux, utiles comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, notamment dans la synthèse du perindopril, et font à ce titre partie intégrante de la présente invention.

Le groupement R préféré est le groupement éthyle.

- 10 Le composé de formule (III) peut être obtenu à partir de (S)-N-benzylalaninol, que l'on fait réagir avec le bromoacétate d'éthyle, en présence de triéthylamine, pour conduire, après clivage du groupement benzyle, au (S)-N-(éthoxycarbonylméthyl)alaninol, que l'on protège ensuite par le groupement P tel que défini précédemment, puis que l'on cyclise par réaction avec l'acide para-toluènesulfonique.

Exemple : N-[(S)-Carbéthoxy-1-butyl]-(S)-alanine, chlorhydrate

- 15 **Stade A : (3S,5S)-3-Allyl-5-méthyl-2-oxo-4-morpholinecarboxylate de tert-butyle :**

- 20 Dans un réacteur, charger 200 g de (5S)-5-méthyl-2-oxo-4-morpholinecarboxylate de tert-butyle et 700 ml de tétrahydrofurane, puis refroidir la solution à -60°C et ajouter 700 ml d'une solution 2M de diisopropylamidure de lithium dans le tétrahydrofurane et l'heptane, en maintenant la température du milieu réactionnel en-dessous de -40°C . Après 1 heure de réaction, ajouter 225 g de bromure d'allyle, tout en maintenant la température du mélange réactionnel à -30°C , et agiter pendant 3h.

Laisser ensuite remonter le mélange réactionnel à température ambiante, hydrolyser par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extraire à l'éther et laver la phase étherée par de l'eau.

Le (3S,5S)-3-allyl-5-méthyl-2-oxo-4-morpholinecarboxylate de tert-butyle isolé par mise à sec de la phase étherée est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Stade B : (3S,5S)-5-Méthyl-3-propyl-2-oxo-4-morpholinecarboxylate de tert-butyle :

5 Dans un hydrogénéateur, placer 200 g du composé obtenu dans le stade précédent en solution dans l'éthanol, puis 5 g de Pd/C à 10 %. Hydrogéner sous pression normale et température ambiante, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène. Eliminer le catalyseur par filtration, puis isoler le (3S,5S)-5-méthyl-3-propyl-2-oxo-4-morpholinecarboxylate de tert-butyle par mise à sec.

10 Stade C : (2S)-2-{(Tert-butyloxycarbonyl)[(1S)-2-hydroxy-1-méthyléthyl]-amino}-pentanoate d'éthyle

Dans un réacteur, charger 200 g du composé obtenu au stade précédent, 500 ml d'acétonitrile, 500 ml d'eau et 500 ml d'hexane, puis ajouter 33 g d'hydrate d'hydroxyde de lithium et agiter 3h à 0°C.

15 Le mélange réactionnel est alors mis à sec et le sel de lithium obtenu est mis en solution dans 1,5 l de diméthylformamide, puis traité par 122 g d'iodoéthane à température ambiante.

Après évaporation de la diméthylformamide, le résidu de mise à sec est repris par l'éthanol et filtré sur silice, pour conduire au (2S)-2-{(tert-butyloxycarbonyl)[(1S)-2-hydroxy-1-méthyléthyl]-amino}-pentanoate d'éthyle avec un rendement de 60%.

20 Stade D : N-[(S)-Carbéthoxy-1-butyl]-N-(tert-butyloxycarbonyl)-(S)-alanine

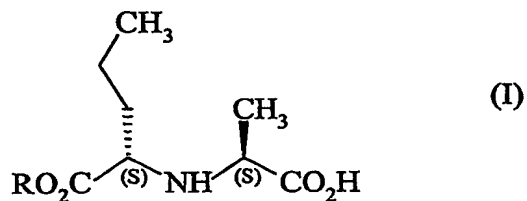
25 Dans un réacteur, charger 500 ml de dichlorométhane, 500 ml d'eau et 500 ml d'acétonitrile, puis ajouter 141 g de periodate de sodium et 1,35 g de trichlorure de ruthénium hydraté. Agiter 1h et ajouter rapidement 200 g du composé obtenu au stade précédent. En fin de réaction, filtrer sur Célite®, laver la phase organique et l'évaporer à sec, pour conduire à la N-[(S)-carbéthoxy-1-butyl]-N-(tert-butyloxycarbonyl)-(S)-alanine.

Stade E : *N-[(S)-Carbéthoxy-1-butyl]-(S)-alanine, chlorhydrate* :

Dans un réacteur, placer 200 g du composé obtenu dans le stade précédent et 1,5 l d'acétate d'éthyle, puis amener le milieu réactionnel à 0°C et faire passer un courant d'acide chlorhydrique gaz pendant 30 minutes. Après une nuit d'agitation à température ambiante,
5 le précipité formé est filtré, rincé et séché, pour conduire au chlorhydrate de la N-[(S)-carbéthoxy-1-butyl]-(S)-alanine avec un rendement quantitatif.

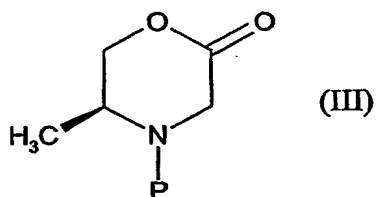
REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse des composés de formule (I)



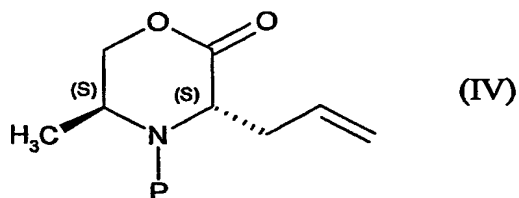
dans laquelle R représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

5 caractérisé en ce que l'on met en réaction une morpholinone de formule (III) :



dans laquelle P représente un groupement protecteur de la fonction amino,

- soit avec le bromure ou le triflate d'allyle, en présence d'une base, pour conduire au composé de formule (IV), de configuration (3S, 5S) :



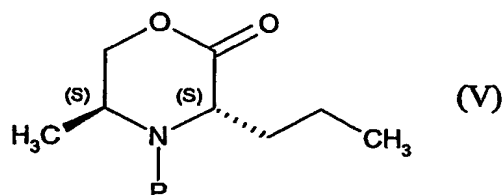
10

dans laquelle P est tel que défini précédemment,

que l'on hydrogène en présence de palladium sur charbon,

- soit avec l'iodopropane,

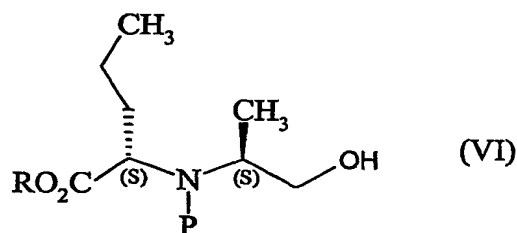
pour conduire au composé de formule (V) :



dans laquelle P est tel que défini précédemment,

- 5 que l'on soumet à l'action de LiOH, puis à l'action d'un réactif d'estérification,

pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle R et P sont tels que définis précédemment,

10 que l'on met en réaction avec un agent oxydant, pour conduire, après déprotection de la fonction amino, au composé de formule (I).

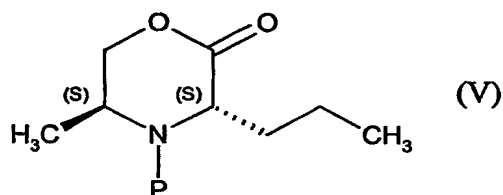
2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, permettant l'obtention du dérivé de formule (I) dans laquelle R représente le groupement éthyle.
3. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que P représente le groupement tert-butyloxycarbonyl.
- 15 4. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la base utilisée pour la réaction entre le composé de formule (III) et le bromure ou

le triflate d'allyle est le diisopropylamidure de lithium, le bis(triméthylsilyl)amidure de sodium ou le tert-butanolate de potassium.

5. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le réactif d'estérification est l'iodoéthane.

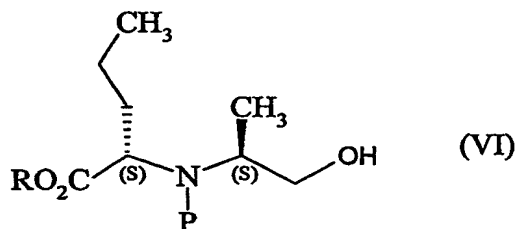
5 6. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'agent oxydant est NaIO_4 en présence de RuCl_3 .

7. Composé de formule (V) :



dans laquelle P représente le groupement tert-butyloxycarbonyle.

10 8. Composé de formule (VI) :



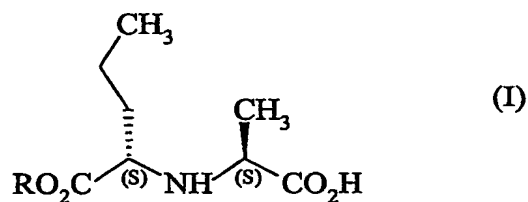
dans laquelle P représente le groupement tert-butyloxycarbonyle et R représente le groupement éthyle.

15 9. Procédé de synthèse du perindopril ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables à partir d'un composé de formule (I), caractérisé en ce que ledit composé de formule (I) est obtenu selon le procédé de la revendication 1.

ABREGE

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DES ESTERS DE LA N-[(S)-1-CARBOXYBUTYL]-(S)-ALANINE
ET APPLICATION A LA SYNTHESE DU PERINDOPRIL**

5 Procédé de synthèse de dérivés de formule (I) :



dans laquelle R représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

Application à la synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.